

Number(s): FR1599772

L13 ANSWER 1 OF 2 CAPLUS COPYRIGHT 2001 ACS

TI Lysergic acid and its derivatives

GI For diagram(s), see printed CA Issue.

AB The title compds., 2,3-dihydrolysergic acid (I), its esters, salts and amides are prepd. by cyclization of the corresponding II. II were prepd. from the condensation products of substituted isatins with nicotinic acid esters. Thus, condensation of Me 6-methylnicotinate with 5-bromoisatin by fusion at 180.degree. gave 57% III (X = Br, X1 = R1 = H) (IV). IV in boiling AcOH was treated portionwise with powd. Zn and the mixt. refluxed 1 hr to give Me .alpha.-(5-bromo-2-oxindol-3-yl)-6-methylnicotinate (V). NaBH4-BF3.Et2O treatment of V in THF gave Me .alpha.-(2,3-dihydro-5-bromo-3-indolyl)-6-methylnicotinate (VI). VI treated 24 hr with Ac2O yielded quant. Me .alpha.-(1-acetyl-5-bromo-2,3-dihydro-3-indolyl)-6-methylnicotinate (IX). Treatment of IX with MeI-MeOH-Me2CO in a carius tube gave the methiodide which was reduced with KBH4 in aq. MeOH to give II (X = Br, X1 = R1 = H, R = R2 = R3 = Me) (Xa), and its 3-epimer (Xb). Xb was treated with NH3 contg. NaNH2 1 hr to give I (R1 = H, R = R2 = R3 = Me).



⑪ 1.599.772

BREVET D'INVENTION

- ②① N° du procès verbal de dépôt 166.470 - Paris.
②② Date de dépôt 17 septembre 1968, à 15 h.
Date de l'arrêté de délivrance 20 juillet 1970.
④⑥ Date de publication de l'abrégé descriptif au
Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle. 28 août 1970 (n° 35).
⑤① Classification internationale C 07 d.
- ⑤④ Procédé de préparation de l'acide lysergique.
- ⑦② Invention : Marc Julia, François Le Goffic, Jean Igolen et Michelle Baillarge.
- ⑦① Déposant : INSTITUT PASTEUR (Établissement reconnu d'utilité publique), résidant en France
(Paris).

Mandataire : Cabinet Aymard, anciennement Danzer & Aymard.

- ③① Priorité conventionnelle :
- ③② ③③ ③① *Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11,
§ 7, de la loi du 5 juillet 1844, modifiée par la loi du 7 avril 1902.*

1599772

PROCEDE DE PREPARATION DE L'ACIDE LYSERGIQUE

INSTITUT PASTEUR, 28, rue du Docteur Roux, PARIS 15ème

Inventeurs : MM. M. JULIA, F. LE GOFFIC, J. IGOLEN, Melle
M. BAILLARGE

L'acide lysergique est un produit industriel important à cause des propriétés thérapeutiques puissantes de certains de ses dérivés.

On ne connaît, jusqu'à présent, qu'un procédé de synthèse de ce produit (E.C. Kornfeld, E.J. Fornfeld, C.B. Kline, M.J. Mann, D.E. Morrison, R.G. Jones et R.B. Woodward, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 3087).

Le présent procédé consiste en l'assemblage, dès la première étape, de tout le squelette carboné et azoté. Le méthyle porté par l'azote 6 est introduit au cours de la synthèse et le procédé consiste en des réductions sélectives et une cyclisation qui conduisent au N₁ acétyl dihydro-2,3 lysergate de méthyle racémique que l'on sait transformer en acide lysergique (E.C. Kornfeld, loc cit).

Certains des intermédiaires indoliniques ont été oxydés en dérivés skatyl nicotiniques, bromoskatyl nicotiniques et en skatyl- et bromoskatyl arécolines.

La condensation du méthyl-6 nicotinate de méthyle avec la bromo-5 isatine constituait un moyen commode d'assembler en une étape tous les atomes de carbone et d'azote nécessaires. La bromo-5 isatine et l'ester sont chauffés par portions de 30-50 g de 100 à 180° pendant 15 minutes puis laissés à 170° pendant 70 minutes. On obtient ainsi le produit de condensation rouge (1, R = Br) avec un rendement de 50-60 %, F = 302°.

La réduction de la double liaison a été effectuée comme il est commun de le faire pour les dérivés isatylidéniques par le zinc et l'acide acétique, ce qui fournit le dérivé dihydrogéné (2, R = Br), 95 %. Le spectre U. V. est celui d'un oxindole.

La réduction sélective du carbonyl amidique sans réduction du carbonyl de l'ester a pu être effectuée à l'aide du diborane dans le tétrahydrofuranne qui fournit l'indoline substituée (3, R = Br ; R₁ = H) (IR, CO à 1720^{cm}-1), F = 99-100° (70 %). Les indolines étant peu stables à l'état de bases libres, on acétyle l'azoté indolinique par Ac₂O à température ordinaire (85 %), ce qui donne (3, R = Br, R₁ = Ac). Son spectre UV est celui d'une acétyl indoline, maxima à 264, 292 et 300 nm, avec des ϵ de 24.000, 6.000 et 4.900 respectivement.

...

L'aromatisation du noyau indolinique par le bioxyde de manganèse dans le chlorure de méthylène à température ordinaire fournit avec un rendement de 50 % la bromoskatyl pyridine (4, R = Br, X = OMe) où l'on retrouve le spectre UV du bromo-5 indole 291, 262 et 320 nm, ϵ = 12.500, 11.000 et 1.700. Le méthyl nicotinate a 225, 268 et 276 nm, ϵ = 10.600, 4.000 et 3.000.

On a ensuite quaternisé le bromoskatyl nicotinate de méthyle (4, R = Br, X = OMe) en (5, R = Br) par un procédé classique comme l'iodure de méthyle dans le méthanol en tube scellé. L'iodométhylate, (5, R = Br) est traité dans le méthanol aqueux à 50 % par le borohydrure de potassium ce qui conduit à la skatyl arécoline (6, R = Br, X = OMe).

Le skatyl nicotinate a été saponifié en acide (6, R = Br, X = OH) et celui-ci transformé en diéthylamide (6, R = Br, X = NEt₂) par l'anhydride mixte éthoxycarbonique.

L'indolinylméthyl nicotinate (3, R = Br, R₁ = Ac) a été à son tour quaternisé par exemple par chauffage en tube scellé avec MeI dans MeOH en (7, R = Br) qu'on a réduit avec un borohydrure alcalin tel que le borohydrure de potassium dans le méthanol aqueux à 50 % en acétyl bromoindolinyl tétrahydro nicotinate (8, R = Br). La CCM montre qu'il s'est formé deux composés principaux : une grande chromatographie sur colonne de silice a permis de les isoler. Il s'agit de 2 isomères qui ont été appelés pour plus de commodités X, F = 112°, picrate F = 130° ; Y₁, picrate F = 129°. Les spectres UV sont pratiquement identiques ; les composés sont isomères ; proportions recueillies X : 2,76 g (42 %), mélange : 0,9 g ; Y₁ : 3,90 g (58 %). La relation de diastéréoisométrie entre X et Y₁, au niveau des 2 carbones asymétriques a été établie par désacétylation au méthanol chlorhydrique et aromatisation, ce qui donne, à partir de 2 isomères le même bromoskatyl tétrahydro nicotinate de méthyle (6, R = Br, X = OMe) déjà obtenu ci-dessus.

Le traitement de Y₁ par l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide a fourni, après une grande chromatographie sur silice des fractions qui montrent dans l'U.V. une notable absorption à la longueur d'onde des dérivés dihydro-2,3 lysergiques, 242 et 251 nm. L'étude des différentes fractions par CCM et la chromatographie sur plaque semi-préparative a ensuite permis de séparer de ces fractions un produit (9).

Ce produit s'est montré identique avec le N-acétyldihydrolysergate de méthyle (9) préparé par acétylation du dihydrolysergate de méthyle (11) obtenu par réduction du lysergate de méthyle (10) d'après la méthode de P.A. Stadler, A.J. Frey, F. Troxler et A. Hofmann à l'aide d'acide chlorhydrique et de poudre de zinc. La comparaison de ces 2 produits a été faite à l'aide de : CCM, UV, IR, Masse RMN et Picrate.

/ Helv. chim. Acta, 1964, 47, 756

...

1599772

- 3 -

Plusieurs composés préparés ci-dessus ont été débromés, en particulier pour les essais physiologiques. On a débromé par hydrogénation au nickel de Raney l'oxindolylméthyl nicotinate (2, R = Br) en (2, R = H) ; l'acide libre obtenu dans la réaction qui s'effectue dans la soude est réestérifié par le méthanol chlorhydrique. La réduction au diborane fournit (3, R = R₁ = H), F = 70-71° qu'on réacétyle, F = 124°. On aromatise par MnO₂/CH₂Cl₂, F = 119° (4, R = H, X = OMe) puis quaternise en (5, R = H), F = 202-205°.

UV = ultraviolet IR = infrarouge CCM = chromatographie sur couche mince
RMN : résonance magnétique nucléaire.

1599772

- 4 -

Partie expérimentale -(Bromo-5' isatylidene)-méthyl-6-nicotinate de méthyle (1, R = Br)

32,8 g (0,217 mole) de méthyl-6 nicotinate de méthyle et 45,2 g (0,200 mole) de bromo-5 isatine sont placés dans une fiole de 250 cm³ et plongés dans un bain préalablement chauffé à 100°. On chauffe alors le bain de telle façon que la température monte de 100 à 180° en 15 mn (température de fusion du mélange). On laisse ensuite la température redescendre vers 170° où on la maintient pendant 70 mn. Après refroidissement, on pulvérise le mélange finement dans un mortier. Le produit obtenu est recristallisé dans 150 cm³ de diméthyl formamide puis lavé à l'éther. On obtient ainsi 40 g (57 %) de produit rouge, F = 302°.

Analyse C₁₆H₁₁O₃N₂Br, F = 302°, Calc. % : C 53,52 H 3,39 N 7,82
Tr. : 53,39 3,34 7,82

(Bromo-5' oxindolyl-3')-méthyl-6 nicotinate de méthyle (2, R = Br)

10 g de l'ester (1, R = Br) sont mis en suspension dans 250 cm³ d'acide acétique que l'on porte à ébullition. On ajoute alors par petites portions 10 g de zinc en 30 mn environ puis chauffe encore à reflux pendant 1 h. On sépare le zinc qui n'a pas réagi par filtration, évapore l'acide acétique sous vide et recristallise le résidu du dioxanne. On obtient ainsi 9,7 g (95 %) de substance blanche, F = 194°.

Analyse C₁₆H₁₃O₃N₂Br, F = 194°, Calc. % : C 53,10 H 3,60 N 7,75
Tr. : 53,26 3,64 7,51

Spectre UV : λ = 227 et 258 nm ; ε = 14.300 et 13.000

Spectre IR : 1720cm⁻¹ (COOCH₃) ; 1600cm⁻¹ (CO amide)

(Dihydro-2',3' bromo-5' indolyl-3') méthyl-6 nicotinate de méthyle (3, R = Br, R₁ = H)

A une suspension de 18 g de borohydrure de sodium (préalablement séché) dans 300 cm³ de tétrahydrofurane anhydre refroidie à 0° et agitée mécaniquement, on ajoute en 30 mn environ 75 g d'éthérate de trifluorure de bore. Dès la fin de cette addition, on agite encore pendant 3 h à 0°. On ajoute à la solution de diborane ainsi obtenue 18 g de (2, R = Br) en une fois, puis chauffe le mélange résultant à 22-24° pendant 20 mn (température et temps critiques). On hydrolyse avec précautions par de l'acide chlorhydrique concentré (150 cm³) en refroidissant par un bain de glace puis ajoute 200 cm³ d'eau et agite pendant 12 h. Après avoir rendu le milieu alcalin, on extrait le produit à l'acétate d'éthyle, suivant les procédés habituels. On obtient, après évaporation du solvant, un résidu (11 g) qui cristallise peu à peu et que l'on recristallise du méthanol, F = 99-100°.

Analyse C₁₆H₁₅O₂N₂Br, Calc. % : C 55,30 H 4,32 N 8,07
Tr. : 55,25 4,32 7,90

...

1599772

- 5 -

Spectre IR : 1720 cm^{-1} (CO) et 3.400 cm^{-1} (NH)
Spectre UV : λ 227, 256 et 312 nm ; ϵ = 18.000, 14.000 et 2.600

(Acétyl-1' dihydro-2', 3' bromo-5' indolyl-3') méthyl-6
nicotinate de méthyle (3, R = Br, R₁ = Ac)

12 g de (3, R = Br, R₁ = H) sont traités par un excès d'anhydride acétique pendant 24 h à température ordinaire. Après hydrolyse et extraction suivant les méthodes habituelles, on obtient 11,5 g de substance que l'on triture dans l'éther de pétrole et que l'on recristallise du cyclohexane (°), F = 119-120°.

Analyse C₁₈H₁₇O₃N₂Br, F = 119-120°

Calc. % : C 55,54 H 4,40 N 7,19
Tr. : 55,62 4,55 7,01

Spectre IR : 1720 cm^{-1} (COOCH₃) et 1660 cm^{-1} (N-COCH₃)
Spectre UV : 264, 292 et 300 nm ϵ = 2400, 6000 et 4900

(Bromo-5' indolyl-3') méthyl-6 nicotinate de méthyle (4, R = Br, X = OMe)

5 g de l'indoline (3, R = Br, R₁ = H) sont agités à température ordinaire pendant 24 h dans 250 cm³ de chlorure de méthylène contenant 20 g de bioxyde de manganèse activé. Après filtration, traitement au noir puis évaporation du solvant, on récupère 4,5 g de produit huileux que l'on chromatographie sur 70 g de silice et 40 g de célite. L'élution par un mélange de benzène (98 %) et d'acétate d'éthyle (2 %) permet d'isoler 2,5 g de produit cristallisé (50 %) que l'on recristallise du mélange benzène-éther de pétrole, F = 149-150°.

Analyse C₁₆H₁₃O₂N₂Br, Calc. % : C 55,65 H 3,76 N 8,11
Tr. : 55,48 3,95 7,95

Spectre IR : 1720 cm^{-1} (ester) et 3400 cm^{-1} (NH)
Spectre UV : λ = 227, 263 et 310 nm ; ϵ = 12.600, 11.900 et 2.200

Notons que le spectre UV du méthyl-6 nicotinate de méthyle a les caractéristiques suivantes : λ = 225, 268 et 276 nm ; ϵ = 10.600, 4.000 et 3.000.

(Bromo-5' indolyl-3') méthyl-6 N,N-diéthyl nicotinamide (6, R = Br, X = NEt₂)

500 mg de (5, R = Br, X = OMe), 500 mg de potasse sont chauffés pendant 4 h dans 30 cm³ de méthanol à reflux. On chasse alors le méthanol sous vide, ajoute de l'eau au résidu puis ajuste le pH de la solution obtenue à 5-6. Le produit qui a précipité est essoré (300 mg), F = 250-260° (décomp.).

Spectre IR : 3410 cm^{-1} (NH) et 1690 cm^{-1} (CO)

(°) La purification du produit peut se faire également par filtration sur une colonne d'alumine en utilisant d'abord de l'éther de pétrole qui élue une huile puis du benzène contenant 5 % d'acétate d'éthyle qui élue le produit recherché.

...

1599772

- 6 -

1,8 g de cet acide sont mis en suspension dans 125 cm³ de chloroforme. On ajoute, à cette solution, à -5°, 0,5 g de triéthylamine puis 0,6 g de chloroformiate d'éthyle et agite pendant 45 mn. On ajoute alors 2 cm³ de diéthylamine au milieu puis agite à température ordinaire pendant 3 h. Après les traitements habituels, on isole 1 g (50 %) d'amide que l'on recrystallise dans le benzène, F = 144°.

Analyse C₁₉H₂₀N₃OBr, Calc. % : C 59,06 H 5,18 N 10,88
Tr. : 59,14 5,41 10,69

Iodométhylate du (bromo-5' indolyl-3')- méthyl-6 nicotinate de méthyle (5, R = Br)

1 g de (4, R = Br, X = OMe), 2,5 cm³ d'acétone, 2,5 cm³ de méthanol, 0,4 cm³ de ICH₃ sont chauffés pendant 18 h à 70-80° dans un tube de Carius. Après refroidissement, on sépare les cristaux qui se sont formés que l'on recrystallise du méthanol, F = 235°.

Analyse C₁₇H₁₆BrIN₂O₂, Calc. % : C 41,88 H 3,28 N 5,75
Tr. : 41,94 3,36 5,58

(Bromo-5' indolyl-3') méthyl-6 tétrahydro-1,2,5,6 nicotinate de méthyle (6, R = Br, X = OMe)

1°) par réduction de (5, R = Br)

A 1,2 g de iodométhylate dans 50 cm³ d'eau et 50 cm³ de méthanol chauffés à 35° environ, on ajoute, en une seule fois, 350mg de BH₄K et agite pendant 10 mn. On ajoute alors 350mg de BH₄K puis agite encore pendant 30 mn. Après extraction par du chlorure de méthylène, on isole 800 mg d'huile brute que l'on chromatographie sur un mélange de silice-célite (25 g-25 g) ; l'élution par un mélange de benzène (98 %) et d'éthanol (2 %) permet d'isoler 276 mg de produit unique à la chromatographie en couche mince et que l'on distille dans un appareil à sublimer à 120° sous 0,01 mm de mercure, F = 80-82°.

Analyse C₁₇H₁₉O₂N₂Br, Calc. % : C 55,88 H 5,75 N 7,67
Tr. : 55,63 5,46 7,31

Spectre IR : 1720^{cm-1} (ester) et 3400^{cm-1} (indole)
Spectre UV : = 282, 292 et 301 nm ; = 6.400, 6.800 et 5.600
Picrate F = 150° (éthanol).

Analyse C₁₇H₁₉O₂N₂Br, C₆H₃O₇N₃, Calc. % : C 46,62 H 3,71
Tr. : 46,48 3,81

2°) par aromatisation de "X" ou de "Y"

500 mg de "X" sont chauffés dans 30 cm³ de méthanol saturé d'acide chlorhydrique (reflux). Ce mélange est ensuite laissé à température ordinaire pendant 18 h puis traité selon les processus habituels. On isole ainsi 400 mg d'huile, unique à la chromatographie en couche mince.

...

1599772

- 7 -

Spectre IR : 3380 cm^{-1} (NH) et 1720 cm^{-1} (CO)

Cette huile est agitée pendant 48 h à température ordinaire dans 25 cm³ de CH₂Cl₂ contenant 2 g de MnO₂ activé. Après séparation du catalyseur et évaporation du solvant, on récupère 300 mg de cristaux (F = 80-82°) identiques (spectres UV et IR, picrate) à (6, R = Br, X = OMe).

Nota - Lorsque l'on traite Y de la même manière, on isole le même produit avec un rendement de 60 %.

Lorsque l'on traite X et Y₁ par le bioxyde de manganèse dans le chlorure de méthylène on récupère ces deux produits inchangés au bout de 48 h.

Méthyl-1 (bromo-5' indolyl-3')-méthyl-6 tétrahydro-1,2,5,6 N,N-diéthyl nicotinamide (6, R = Br, X = NEt₂)

Ce diéthylamide est obtenu en opérant comme pour (5). L'acide intermédiaire fond à 250° (décomposition). L'amide obtenu est huileux unique à la CCM.

Spectre IR : 3410 cm^{-1} (NH) et 1690 cm^{-1} (CO)

Spectre UV : $\lambda = 282, 292$ et 300 nm ; $\epsilon = 6.400, 6.800$ et 5.600 .

Iodométhylate du (acétyl-1' dihydro-2',3' bromo-5' indolyl-3')-méthyl-6 nicotinate de méthyle (7, R = Br),

5 g de l'ester (3, R = Br, R₁ = Ac), 12,5 cm³ d'acétone, 12,5 cm³ de méthanol, 1,8 cm³ de iodure de méthyle sont chauffés à 70-80° pendant 15 à 18 h dans un tube scellé. Le iodométhylate qui a précipité après refroidissement est essoré puis lavé à l'acétone, F = 230°.

Analyse C₁₉H₂₀BrIN₂O₃, Calc. % : C 42,96 H 3,79 N 5,27
Tr. : 42,70 3,99 5,36

Méthyl-1 (acétyl-1' dihydro-2',3' bromo-5' indolyl-3')méthyl-6 tétrahydro-1,2,5,6 nicotinate de méthyle (8, R = Br)

A 9,4 g de iodométhylate (7, R = Br) dissous dans 250 cm³ de méthanol et 250 cm³ d'eau et chauffé à 34-35°, on ajoute 2,9 g de BH₄K en 5 mn environ, puis agite pendant 10 mn. On ajoute à nouveau 2,9 g de BH₄K puis agite pendant 30 mn. On chasse alors le méthanol sous vide puis extrait par du chlorure de méthylène. Après les traitements habituels, on isole 6,2 g d'huile que la chromatographie en couche mince montre être un mélange constitué essentiellement de deux produits que nous avons appelés "X" et "Y".

11,8 g de ce mélange brut sont séparés de la façon suivante : on fixe le mélange sur colonne de silice (600 g) et de célite (400 g) à l'aide du benzène puis élue par un mélange de benzène (98 %) et d'éthanol (2 %). On fait des fractions de 40 cm³ après l'élution d'un anneau jaune qui précède X.

...

1599772

- 8 -

L'analyse par la chromatographie en couche mince des différentes fractions recueillies permet d'établir le tableau suivant :

nombre de fractions :	produit :	poids de produit en g :	éluant bz/EtOH :
1-17	X	2,768	98/2
18-41	X + Y ₁	0,910	98/2
42-172	Y ₁	3,790	96/5
Poids total recueilli : 7,468			

Caractéristiques de X : huile incolore cristallisant au bout de quelques semaines, F = 112° (cyclohexane).

Analyse C₁₉H₂₃O₃N₂Br, Calc. % : C 56,02 H 5,65 N 6,87
Tr. : 56,08 5,45 6,97

Spectre IR : 1720^{cm-1} et 1660^{cm-1} (CO)

Spectre UV : = 263, 292 et 300 nm ; = 21800, 5.400 et 4.500.

Chromatographie en couche mince : éluant acétate d'éthyle 85 %, méthanol 15 %, Rf = 0,7.

Picrate F = 130-131° (décomp.) lavé à l'éthanol.

Analyse C₁₉H₂₃O₃N₂Br, C₆H₃N₃O₇ : Calc. % : C 47,17 H 4,08 N 11,00
Tr. : 47,03 4,13 10,76

Caractéristiques de Y₁ : huile incolore cristallisant au bout de quelques semaines F = (cyclohexane).

Analyse C₁₉H₂₃O₃N₂Br, Calc. % : C 56,02 H 5,65 N 6,87
Tr. : 55,84 5,84 6,68

Spectre IR : 1720^{cm-1} et 1660^{cm-1} (CO)

Spectre UV : = 263, 293 et 300 ; = 22.000, 5.500 et 4.500

Chromatographie en couche mince : éluant : acétate d'éthyle 85 %, méthanol 15 %, Rf = 0,5.

...

1599772

- 9 -

Picrate F = 128-129°

Analyse $C_{19}H_{23}O_3N_2Br$, $C_{16}H_{13}O_7N_3$, Calc. % : C 47,17 H 4,08 N 11,00
Tr. : 46,97 4,30 10,83

Cyclisation de Y_1 : acétyl-1 dihydro-2,3 lysergate de méthyle (9)

A une suspension de 6,1 g d'amidure de sodium finement pulvérisé dans 2 l d'ammoniac sec. On ajoute en une seule fois 8 g de Y_1 dans 50 cm³ de THF anhydre (agitation). Au bout de 30 mn, la solution noircit considérablement ; 10 mn plus tard, elle s'éclaircit. Après 1 h d'agitation, on introduit du chlorure d'ammonium dans le milieu puis évapore l'ammoniac le plus rapidement possible (courant d'azote). Après extraction à pH 8 par du chlorure de méthylène suivie des traitements habituels, on isole 6 g de poudre brune que l'on chromatographie sur une colonne de silice (300 g), célite (250 g) en utilisant du benzène contenant 2 % d'éthanol absolu comme éluant de départ que l'on enrichit de plus en plus en éthanol.

Après élution d'une bande jaune, on fait des fractions de 10 cm³. L'opération est suivie par chromatographie sur plaque analytique de 5 en 5 tubes. Les fractions riches en tel ou tel produit sont rassemblées. On enregistre le spectre UV de chaque fraction, ce qui permet de savoir dans quelle zone se trouve la substance intéressante. Les produits cherchés contenus dans chaque fraction sont enfin séparés par chromatographie sur plaque préparative (épaisseur : 0,25 mm ; taille de la plaque : 20 x 20 cm ; éluant : acétate d'éthyle 85 cm³, méthanol 15 cm³ ; quantité de produit déposé : 10 mg sur 18 cm). Les résultats des différentes opérations effectuées sont rassemblés dans le tableau suivant.

Caractéristiques de l'acétyl-1 dihydro-2,3 lysergate de méthyle synthétisé (9)

Spectre IR : 1740 et 1660 cm⁻¹ (CO)

Spectre UV : λ = 244, 251, 307 et 318 nm ; ϵ = 37.400, 40.000, 3.300 et 2.900

Chromatographie en couche mince, éluant : acétate d'éthyle 85 %, méthanol 15 %, Rf \neq 0,5.

RMN pratiquement identique à celui de l'authentique

Spectre de masse : M⁺ 326 (spectre compatible avec structure proposée)

F et F mél. Picrate = 115-125°.

Analyse, Calc. % : C 54,05 H 4,54 N 12,21
Tr. : 53,65 4,66 11,90

...

1599772

- 10 -

Dihydro-2,3 lysergate de méthyle (11)

1 g de lysergate de méthyle est agité dans l'obscurité avec 100 cm³ de méthanol contenant 100 g de zinc en poudre (bain eau glacée). A cette solution, on ajoute en 3 h environ 240 cm³ d'acide chlorhydrique concentré puis agite encore à 10° pendant 1 h. 30. On sépare le zinc qui n'a pas réagi par filtration, rend alcalin par de l'ammoniaque concentrée (bain de glace) puis extrait par du chlorure de méthylène. Après les traitements habituels, on isole une huile brune que l'on soumet à nouveau au même traitement. On récupère ainsi 800 mg d'huile que l'on réduit en poudre par trituration dans l'éther de pétrole, F = 150-155°.

Spectre IR : 3370 et 1740^{cm-1} (CO)

Spectre UV : λ = 245 et 320 nm ; ϵ = 10.000 et 1.900.

Acétyl-1 dihydro-2,3 lysergate de méthyle (9)

800 mg de dihydro-2,3 de lysergate de méthyle sont laissés en contact pendant 18 h avec 1,8 cm³ de méthanol anhydre contenant 0,3 cm³ d'anhydride acétique. Après évaporation du solvant, on triture le résidu par un mélange d'éther et d'éther de pétrole, ce qui donne 680 mg de cristaux que l'on purifie par chromatographie en couche mince, Picrate, F = 115-125°.

Spectre IR : identique à celui de (9) provenant de la cyclisation de Y₁
1740 et 1660^{cm-1} (CO).

Spectre UV : identique à celui de (9) provenant de Y₁
 λ 244, 251, 307 et 318 nm; ϵ = 35.000, 38.400, 3.000 et 2.800.

Chromatographie en couche mince : éluant : acétate d'éthyle 85 cm³ , méthanol 15 cm³
Rf = 0,5.

(Oxindolyl-3')-méthyl-6 nicotinate de méthyle (2, R = H)

24,5 g de (2, R = Br) , 250 cm³ de soude 2N, 70 g de nickel de Raney sont agités pendant une nuit dans un autoclave en présence d'hydrogène (100 kg).

...

1599772

- 11 -

On filtre alors le nickel, rend la solution à un pH de 4-5 par de l'acide chlorhydrique ce qui permet de séparer l'acide (F = 240°) par filtration (20 g). Cet acide est chauffé pendant une nuit dans 350 cm³ de méthanol à reflux contenant 20 cm³ d'acide sulfurique concentré. On chasse alors le méthanol sous vide, rend le milieu alcalin par du bicarbonate de sodium puis sépare l'ester formé par filtration. On le recristallise dans le benzène, F = 187°, 12 g (63 %).

Analyse C₁₆H₁₄O₃N₂, Calc. % : C 68,07 H 5,00 N 9,92
Tr. : 67,96 4,78 9,83

Spectre IR : 1720^{cm-1} et 1660^{cm-1} (CO)

Spectre UV : 227 et 255 nm ; ε = 14.300 et 12.000

(Dihydro-2',3'-indolyl-3')-méthyl-6 nicotinate de méthyle (3, R = R₁ = H)

Le produit (2, R = H), 9 g, est traité suivant la technique qui avait permis de synthétiser (3, R = Br, R = H) par du diborane préparé à partir de 10 g de borohydrure de sodium, 45 g d'éthérate de trifluorure de bore. L'extraction par les procédés habituels permet d'isoler 5 g de substance que l'on recristallise du mélange éther-éther de pétrole, F = 70-71°.

Analyse C₁₆H₁₆O₂N₂, Calc. % : C 71,62 H 6,01 N 10,44
Tr. : 71,35 5,95 10,28

Spectre IR : 3360^{cm-1} (NH) ; 1720^{cm-1} (CO)

Spectre UV : 227 nm et 253 nm ; ε = 16.000 et 13.000.

(Acétyl-1' dihydro-2',3'-indolyl-3')-méthyl-6 nicotinate de méthyle (3, R = H, R₁ = Ac)

700 mg de l'indoline (3, R = R₁ = H) sont laissés en contact pendant 24 h avec 10 cm³ d'anhydride acétique. Après extraction par les procédés habituels, on obtient 800 mg (100 %) de produit cristallisé que l'on recristallise dans le cyclohexane, F = 129°.

Analyse C₁₈H₁₈O₃N₂, Calc. % : C 69,66 H 5,85 N 9,03
Tr. : 69,54 5,95 9,03

Spectre IR : 1720^{cm-1} et 1660^{cm-1} (CO)

Spectre UV : ε = 255 et 290 nm ; ε = 24.400 et 5.200.

(Indolyl-3'-méthyl-6 nicotinate de méthyle (4, R = H, X = OMe)

3 g de (3, R = R₁ = H) et 12 g de bioxyde de manganèse sont agités pendant 24 h à température ordinaire dans 100 cm³ de chlorure de méthylène. Après avoir séparé le catalyseur, traité la solution résultante au noir animal puis chassé le solvant, on chromatographie l'huile obtenue sur un mélange de silice-célite

.../

1599772

- 12 -

(80-80 g) l'élution par un mélange de benzène (99 %) acétate d'éthyle (1 %) permet d'isoler 630 mg (21 %) de produit aromatisé que l'on recristallise du mélange benzène-éther de pétrole, F = 119°.

Analyse $C_{16}H_{14}O_2N_2$, Calc. % : C 72,15 H 5,30 N 10,52
Tr. : 72,30 5,41 10,33

Spectre IR : 1720 cm^{-1} (CO) et 3400 cm^{-1} (NH)

Spectre UV : $\lambda = 225, 260$ et 305 nm ; $\epsilon = 12.000, 11.000$ et 2.500 .

(Indolyl-3'-méthyl-6 N,N-diéthyl nicotinamide (4, R = H, X = NEt₂))

Cet amide est obtenu en utilisant la technique qui avait permis de préparer (4, R = Br, X = NEt₂) à partir de (3, R = Br). On obtient ainsi une huile.

Spectre IR : 1660 cm^{-1} et 1670 cm^{-1} (CO)

Picrate : F = 140° (éthanol)

Analyse $C_{19}H_{21}N_3O$, $C_6H_3O_7N_3$, Calc. % : C 55,97 H 4,51 N 15,67
Tr. : 56,08 4,39 15,57

Iodométhylate de l'indolyl-3'-méthyl-6 nicotinate de méthyle (5, R = H)

1 g d'ester (4, R = H, X = OMe), 2,5 cm³ de MeOH, 2,5 cm³ d'acétone, 0,3 cm³ de iode de méthyle sont chauffés à 70-80° pendant 18 h dans un tube de Carius. Après refroidissement, on essore des cristaux formés (1,2 g) que l'on recristallise du méthanol, F = 202-205°.

Analyse $C_{17}H_{17}IN_2O_2$, Calc. % : C 50,00 H 4,17 N 7,00
Tr. : 50,06 4,29 6,80

Méthyl-1 (indolyl-3')-méthyl-6 tétrahydro-1,2,5,6 nicotinate de méthyle (6, R = H)

3 g de l'iodométhylate précédent sont dissous dans un mélange de 120 cm³ d'eau et 120 cm³ de méthanol. A cette solution, on ajoute 2 g de borohydrure de potassium en deux fois en 10 mn, puis agite pendant 30 mn. Après extraction par du chlorure de méthylène suivie de traitements habituels, on isole 2,5 g de produit brut que l'on purifie par filtration sur une colonne de silice-célite en utilisant comme solvant un mélange de benzène (97 %) éthanol (3 %). On isole ainsi 2 g d'huile incolore.

Spectre IR : 3380 cm^{-1} (NH) et 1710 cm^{-1} (CO)

Spectre UV : $\lambda = 275, 285$ et 292 nm ; $\epsilon = 8.400, 9.100$ et 5.500

Picrate : F = 105-108° (méthanol)

Analyse $C_{17}H_{20}O_2N_2$, $C_6H_3O_7N_3$, Calc. % : C 53,80 H 4,52 N 13,64
Tr. : 53,61 4,75 13,37

...

1599772

- 13 -

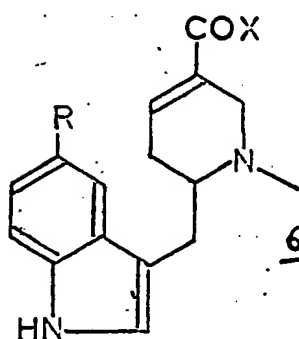
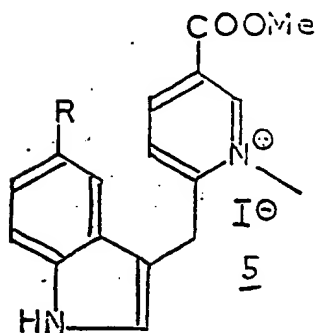
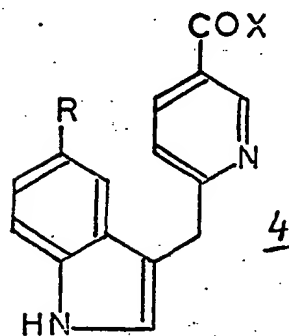
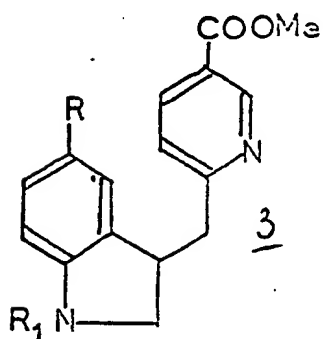
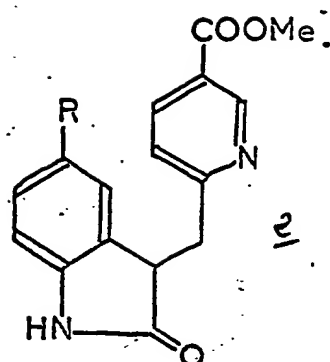
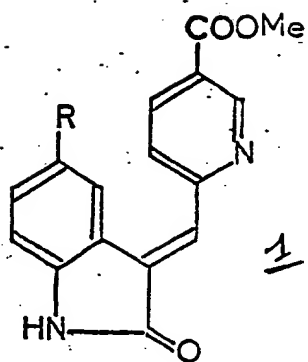
R E S U M E

Procédé de préparation de l'acide lysergique consistant en l'assemblage, dès la première étape, de tout le squelette carboné et azoté. Le méthyle porté par l'azote 6 est introduit au cours de la synthèse et le procédé consiste en des réductions sélectives et une cyclisation qui conduisent au N₁ acétyl dihydro-2,3 lysergate de méthyle racémique que l'on sait transformer en acide lysergique.

TREIZS PAGES

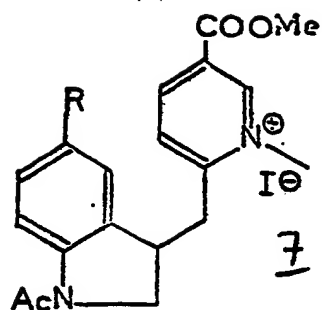
1599772

R.I. 2/



1599772

Pl. II - 2



R = Br
H

